

ANNEE 1970

THESE

N^o

43

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard, Marcel LEBKIRI

Né le 9 mai 1939 à PARIS XIV^e

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

MIGRAINES CEPHALEES

ET

CONTRACEPTION ORALE

Président : Mr. BRICAIRE, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard, Marcel LEBKIRI

Né le 9 mai 1939 à PARIS XIV^e

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

MIGRAINES CEPHALEES

ET

CONTRACEPTION ORALE

Président : Mr. BRICAIRE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
THESE
DOCTORAT EN MEDECINE



A Monsieur le Professeur BRICAIRE
qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0010

A Monsieur le Professeur PLUVINAGE

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé par ses précieux conseils.
En témoignage de profonde reconnaissance.

A ma famille

à laquelle je dois d'avoir pu être médecin.

A mon fils Alexandre

A ma femme Nicole

A mon fils Alexandre

A Pierre FERRARI
A mes amis.

A mes maîtres d'externat

Mrs.les Professeurs

ROUX
COVELAIRE
J. BERNARD
HAMBUBGER
BRICAIRE

INTRODUCTION

Depuis son introduction voici quelques années, la Contraception orale a donné lieu à de nombreuses discussions où le jugement médical se trouve influencé de façon inconsciente par des aspects moraux et religieux.

Or "si un couple désire adopter une méthode contraceptive, le médecin n'a pas à s'y opposer ou l'approuver... du moins sur un autre plan que médical".

Pour pouvoir donner un avis, le médecin doit être informé des divers inconvénients et des contre-indications de la contraception orale, mais se souvenir aussi qu'il s'agit là de l'un des plus sûr moyen de prévention de l'avortement criminel.

La prise de poids, la rétention liquidienne, les accidents thrombo-emboliques, les perturbations hépatiques, les troubles métaboliques, glucidiques et lipidiques, les troubles psychiques enfin, allant jusqu'aux états dépressifs ont été largement étudiés. En ce qui concerne migraines et maux de tête, de nombreuses discordances apparaissent à la fois sur leur fréquence chez des femmes sans antécédents, leur accentuation lorsqu'elles préexistaient, ou au contraire leur amélioration par les contraceptifs oraux.

PINCUS ROCK et CHANG en démontrant les propriétés anticonceptionnelles des progestatifs de synthèse ont créé une situation unique dans l'histoire de la médecine.

Pour la première fois en effet une thérapeutique était prescrite à des femmes saines.

L'introduction en France des oestroprogestatifs date de 1961.

L'usage des contraceptifs est maintenant devenu légal mais encore avec de nombreuses restrictions. Une estimation datant de 1967 indique que pour la France 300 000 femmes utilisent la pilule contre plus de 700 000 en Angleterre. Depuis la progression du nombre de femmes traitées est régulière mais lente.

DEFINITION

Très souvent migraines vraies, céphalées vasomotrices, céphalées par tension psychique sont citées globalement comme incidents au cours de la contraception orale.

Un rappel séméiologique nous semble donc nécessaire.

Typiquement :

1 - Migraine vraie.

Une hérédité similaire existe dans la moitié des cas, la crise est fréquemment précédée de prodromes, évolue par accès de quelques heures à trois jours, la douleur est unilatérale au moins au début, pulsatile, d'intensité variable. Anorexie, nausées, vomissements, impression de malaise général, pâleur du visage accompagnant la crise. Assez souvent on retrouve la notion de scotome scintillant ou hémianopsique. Les phénomènes déficitaires, moteurs, sensitifs ou oculaires sont rares.

2 - Céphalée vasomotrice ou céphalée migranofde.

L'hérédité similaire est beaucoup moins nette. Les prodromes sont habituellement absents, l'unilatéralité de la douleur est moins nette. Il n'y a pas de phénomènes neurologiques ou oculaires d'accompagnement.

En revanche on note une influence très nette de facteurs déchainants tels que fatigue, émotion, période des règles, climat, éventuellement excès alimentaire ou jeûne.

3 - Céphalée par tension psychique.

La douleur est sourde à type de tension, de pression ou de traction, d'intensité, de durée et de fréquence variables. La localisation est habituellement postérieure occipitale avec irradiation au vertex et parfois à la région frontale. L'évolution est continue sans accès précis.

Insomnie, sensation pseudo vertigineuse, brouillard oculaire, paresthésie gagnant les épaules ou la face sont souvent contemporaines de la douleur.

Il n'y a pas de troubles vasomoteurs associés, pas de nausées ni de vomissements. Les émotions, les soucis, la fatigue et surtout les conflits affectifs ont un rôle déclenchant manifeste.

DIVERS TYPES DE PRODUITS UTILISES

Le blocage de l'ovulation peut être obtenu soit par un progestatif de synthèse, soit par un dérivé oestrogénique, mais l'utilisation isolée de l'un ou de l'autre expose à des incidents fréquents, c'est pourquoi actuellement l'administration de ces deux produits est simultanée. La tendance est de n'utiliser que des produits très faiblement dosés afin de réduire la fréquence des effets secondaires.

Les produits actuellement utilisés sont nombreux et de nouveaux sont commercialisés.

On trouvera la liste des principaux produits Tableau I.

Le composé oestrogénique est :

- soit le 17 éthynyl oestradiol
- soit le Mestranol (dérivé de formule)

Les progestatifs de synthèses peuvent être classés en :

- dérivés de la testostérone
 - Diméthistérone
- dérivés de la Nortestostérone
 - Norethindrone
 - Norethindrone acétate
 - Norethynodrel
 - Lynoestrenol
 - Ethynodiol diacétate

- dérivés de 17 hydroxyprogestérone
 - Acétate de chlormadinone
 - Acétate de medroxy progestérone
 - Acétate de megestrol

Deux modes d'administration sont possibles :

- Administration simultanée des dérivés oestrogéniques et progestatifs
20 à 22 jours par mois.
- Administration diphasique : le dérivé oestrogénique est donné seul,
pendant 15 ou 16 jours et les 7, 6 ou 5 jours suivants un progestatif y est adjoint.

FREQUENCE

L'influence des contraceptifs oraux sur les céphalées et les migraines a quelque chose de surprenant.

En effet selon certains auteurs les progestatifs ont une action prophylactique chez l'homme et la femme vis à vis des migraines. Par ailleurs les migraines disparaissent souvent au 3ème mois de la grossesse. Or les contraceptifs ne réalisent-ils pas un état pseudo-gravidique ?

La fréquence des céphalées au cours de la contraception est assez difficile à estimer pour plusieurs raisons :

- 1 - Il n'existe pas d'études orientées sur une grande échelle.
- 2 - La diversité des drogues s'oppose à une étude rigoureuse.
- 3 - Il y a une pluralité des migraines et des céphalées dont la définition varie.
- 4 - Les thérapeutiques associées sont variées.
- 5 - Les migraines sont capricieuses tant dans leur survenue que leur mode évolutif.
- 6 - Le type d'interrogatoire, la personnalité du médecin chargé de l'enquête et notamment sa position vis à vis de la contraception sont à prendre en considération.
- 7 - De même l'orientation du spécialiste n'est pas négligeable.

Au planning familial céphalées et migraines ne sont que des incidents.

Chez les neurologues les études sont plus orientées et donc les chiffres plus élevés.

8 - Enfin les très grandes variations de fréquence d'un auteur à l'autre suggèrent des différences entre les populations au sens statistique du terme.

- De nombreuses publications de cas isolés ont été rapportés.

HOOGEWERF (1967) signale 3 cas de migraines associées à une paresthésie et une hémiparésie chez 3 femmes prenant un traitement séquentiel (oracon : éthynil oestradiol et diméthyltestostérone)(C Quens: mestranol et chlormadinone) De même WARDAN (1968) publie 1 cas de scotome scintillant caractéristique de la migraine après orthonovum (2 mg puis 1 mg).

- En fait les statistiques les plus importantes (RICE WRAY HINES et GOLDZIEHER - WEST - GRANT - SOLVELL et NILSSON - NICHOLSON) proviennent des centres de planning familial.

Dans tous les cas céphalées et migraines sont citées par les effets secondaires indésirables..

MEARS et GRANT (1962) ont mentionné une fréquence de 11 % sur une série de 166 femmes. RICE WRAY et col (1965) au cours du premier cycle donnèrent des chiffres de 1,2 à 6,2 suivant le produit utilisé et sur près de 15 000 cycles de 0,2 à 3,4 %. WISEMAN (1965) de 3 à 12 %. GRANT (1965) sur 500 femmes 11 % de céphalées directement en rapport avec la pilule pour une incidence totale de 28 % . HINES et GOLDZIEHER (1968) sur 8 895 femmes et 194 998 cycles en moyenne 5 % durant les premiers cycles de 3 % par la suite. SOLVELL et NILSSON (1968) environ 30 % le premier cycle et un peu plus de 10 % pour les cycles suivants . WEST (1968) sur 1 000 malades évalue le chiffre moyen de 19,9 % et pour GRANT (1968) la fourchette va de 11 à 60 % ce qui laisse planer un doute très légitime sur la validité de ces estimations.

- D'autres études n'envisagent que des malades atteintes de céphalées donc une population très nettement sélectionnée en recherchant la fréquence avec laquelle les contraceptifs peuvent être tenus pour responsable.

Parmi ce type d'enquête celle de WHITY (1966) PHILLIPS (1968) et le travail de PLUVINAGE (1969). La statistique de ce dernier porte sur des malades

ayant été adressées en consultation pour des céphalées. Il s'agit donc de cas très sélectionnés. 117 cas ont été retenus. Ceux de diagnostic douteux ou suivis pendant une période trop courte (moins de six mois) ont été exclus. Le groupe I comporte 54 femmes ayant des antécédents de migraines et de céphalées avant la contraception orale. Chez 41 malades, céphalées et migraines furent aggravées dès le début du traitement en fréquence et en intensité. Dans 29 cas des migraines très sévères apparurent durant les jours d'arrêt entre deux cycles de traitement. Parmi ces 41 cas; 36 furent considérablement améliorés par le changement de contraceptif. En général ceux à teneur modérée en oestrogènes ont été beaucoup mieux supportés que ceux fortement oestrogéniques. La totalité de ces 36 cas a été soulagée en ce qui concerne l'intensité et la fréquence des migraines. Par ailleurs les traitements symptomatiques d'activité nulle ou douteuse ont retrouvé leur efficacité. Dans 18 cas l'irritabilité, des troubles caractériels nettement dépressifs ont révélé l'importance des réactions psychologiques. L'interrogation psychiatrique a extirpé des sentiments latents de crainte concernant les dangers éventuels des contraceptifs lors des grossesses ultérieures, les accidents mentionnés par la presse, un complexe de castration ou une vive culpabilité liée au conditionnement social familial ou religieux. Le traitement psychothérapique a fait disparaître les troubles dans 14 cas, alors que 4 fois des tranquillisants et des antidépresseurs tricycliques ont été nécessaires.

Le deuxième groupe réunit 63 femmes sans aucun antécédent de migraines ou de céphalées avant l'utilisation de la "pilule". Dans 22 cas le diagnostic était celui de "migraines vraies", dans 18 cas de "migraines communes" ou de "céphalées vasomotrices", et 23 fois de céphalées psychogènes ou par "tension psychique". Le changement de contraceptif, les antidépresseurs et les tranquillisants ont améliorés voire guéris 48 malades. Les 15 autres cas étaient des névroses où des troubles affectifs se traduisaient par la céphalée, phénomène de conversion. La substitution au contraceptif oral d'un stérilet et d'un placebo est demeurée sans effet.

Au total, il faut insister sur la difficulté d'apprécier la fréquence exacte des migraines et céphalées au cours de la contraception orale car les statistiques ne sont pas superposables.

INFLUENCE DU TYPE DE CONTRACEPTIF

L'incidence des migraines lors des traitements contraceptifs dépend semble-t-il de la teneur en oestrogène, en progestagène et du rapport oestrogène progestagène.

Les statistiques connues ce jour varient considérablement d'un auteur à l'autre pour un même produit (tableau 11) et ne permettent pas de conclure.

Aussi Grant donne une fréquence de 40 % de migraines avec ANOVLAR alors que Rice et Wray donnent 2,4 %. Les mêmes discordances sont retrouvées pour le lynodol (Rice Wray 1,6 % - Grant 32 %). Pour le lutoral Rice Wray signale 3,4 %.

Une influence hormonale est généralement admise, suggérée par les crises en fonction de la vie génitale, début de la puberté, répétition au début des règles, cessation lors des grossesses, atténuation à la ménopause.

Sur 84 cas, de syndromes prémenstruels accompagnés de céphalées (Greene et Dalton 1953) 70 survenaient la dernière semaine du cycle, 9 le jour précédant les règles, 4 à leur début, 1 seule pendant l'ovulation et 3 en période ovulatoire hémorragique. Salvatierra sur 11 cas aboutit à une proportion identique.

1 - Les variations du taux de progestérone semblent prédominantes.

La survenue à l'arrêt du contraceptif fait penser que c'est la chute du

taux de progestérone circulant qui constitue le facteur déclenchant. D'où l'idée du traitement des migraines par les progestagènes. Dès 1947 Singh et Coll. puis Sack et Handrick 1956 ont rapporté l'action bénéfique de la progestérone ou de ses dérivés Lindberg 1962 avait utilisé des progestogènes (allyloestronol et méthylloestronolone) qui sont également antioestrogéniques.

A ce titre aussi une observation de Pluvinage est démonstrative. Il s'agit d'une femme de 40 ans présentant depuis 20 ans des migraines. A l'âge de 36 ans cette malade subit une hystérectomie totale pour fibrome avec ovariectomie bilatérale. Pendant les 3 années qui suivent l'intervention, les migraines sont plus fréquentes, plus intenses, alternant avec des céphalées tensives et une anxiété croissante et ce malgré les implants d'éthynil oestradiol puis les injections d' d'éthynil oestradiol. Le remplacement de l'éthynil oestradiol par lyndiol 2, 5 mg a totalement supprimé les migraines.

Plus que la concentration plasmatique absolue, c'est le gradient hormonal qui compte. Par ailleurs il est impossible de savoir actuellement quel progestogène naturel ou de synthèse a le plus de pouvoir migraineux. Les dérivés 19 nor de la testostérone semblent le plus souvent en cause mais ils sont aussi les plus utilisés dans les contraceptifs. D'autre part ces 19 norstéroïdes sont capables de métaboliser en donnant des oestrogènes. Au maximum 0,3 à 0,6 % subissent cette transformation et les discordances dépendant des tests utilisés ne permettent pas de transposer les résultats des études animales à l'espèce humaine.

2 - Le rôle des oestrogènes a été invoqué

- soit directement
- soit indirectement dans la mesure où certains progestogènes miment les oestrogènes ou par le biais du rapport oestrogène, progestogène. .

En fait la prise d'un contraceptif moins chargé en progestogènes (passage de l'anovlar au gynovlar) fait disparaître les migraines chez certains malades.

Quant à savoir jusqu'à quel taux de progestogènes, on peut descendre tout en gardant l'activité contraceptive, c'est un problème non encore résolu. Finalement un taux élevé ou faible de progestogène empêche l'apparition des migraines dès l'instant où il est constant.

Ainsi, s'expliquerait que paradoxalement en apparence, les progestatifs puissent parvenir ici, favoriser là, les migraines (MOREAU, PHILBERT).

3 - De toute façon le mécanisme intime reste à définir

Selon Grant, les associations oestrogène-progestogène provoquant le plus de céphalées sont celles qui favorisent le plus le développement des artères endométriales. Or la progestérone favorise le développement des artères endométriales, le seul progestogène respectant l'endomètre normal est dépourvu d'effets secondaires. L'acétate de magesol est aussi le plus douteux des contraceptifs (17 grossesses chez 44 femmes). La réaction vasculaire craniale, ou utérine peut être due à une susceptibilité individuelle, mais dépend aussi du rapport oestrogènes/progestérone du contraceptif. Des céphalées rebelles survenant lors de l'arrêt du contraceptif sont diminuées ou supprimées par de faibles doses de progestogènes purs.

L'observation d'un des malades de Pluvinage est très démonstrative : cette femme de 41 ans ayant une hérédité migraineuse certaine, a présenté des crises depuis l'âge de 12 ans au moment des règles ou à l'ovulation. Pendant 2 grossesses les crises avaient totalement disparu. Elles ont réapparu plus intenses après usage de contraceptifs oraux, en même temps que survenaient des métrorragies. Un produit contenant moins d'oestrogène et plus de progestérone a réduit à la fois l'intensité des maux de tête et les métrorragies. Par la suite l'administration continue de norethynedrone seule a supprimé totalement migraines et métrorragies.

En définitive, si l'influence hormonale est indiscutable, son mode d'action précis reste à définir

ORIGINE DES MIGRAINES ET DES CEPHALEES

I - MECANISME D'ACTION HORMONAL

D'emblée il faut souligner que de nombreuses théories explicatives ont été proposées pour essayer de concevoir l'intervention hormonale sur les migraines. Aucune d'entre elles ne fait actuellement l'unanimité.

Une des voies d'approche du problème consiste à replacer les migraines dans le cadre du syndrome prémenstruel (BRICAIRE et LONGCHAMP).

L'incidence en varie suivant les auteurs de 21,8 % SIMMONS (1956), 23 % HERSCHERG (1958), 31 % J. M. MORTON (1950), 63 % L. REES (1953), à 69,5 % (GREENE et DALTON (1953).

I - La rétention d'eau a été observée à la fois dans les migraines (SCHATTSAADT et WOLFF 1955) et dans les syndromes prémenstruels. Pendant la crise migraineuse il existe une hyperhydratation comme en témoigne l'augmentation de poids avant et pendant l'accès, la baisse de la diurèse, des protéines plasmatiques et de l'hématocrite. Alors que la natrémie augmente, la kaliurie la natriurie diminuent, la créatinurie est diminuée de 25 %. Tous ces phénomènes s'inversent 24, 48 heures après la crise : diurèse abondante, baisse de poids, retour à la normale des électrolytes.

L'explication est alors purement mécanique : la douleur serait due à une augmentation du volume de l'espace vasculaire intracrânien dans une activité inextensible.

Il reste cependant à préciser la cause de cette rétention d'eau.

Deux théories ont été proposées :

a) - THORN et EMERSON avaient montré en 1940 que l'oestradiol et la progestérone a un moindre degré ont un pouvoir de rétention hydrique. La rétention serait due alors à un excès d'oestrogènes base du syndrome d'hyperfolliculinie.

Cette hypothèse n'a pas trouvé de confirmation aussi bien dans l'étude des frottis vaginaux (AZERAD et COUAT : oestrogénie normale 11 cas, augmentée 47 cas, diminuée 40 cas) que sur les biopsies endométriales et les dosages hormonaux. Sur 200 malades GELLES, VALLIN et JAYLE n'ont pas trouvé d'hyperfolliculinie dans 85 à 95 % des cas. Bien plus dans 50 % des cas les tests plaident en faveur d'une carence en oestrogènes. D'ailleurs EICHNER 1958 a obtenu 34 succès chez 50 femmes par 5 à 20 mg d'éthynyl oestradiol.

MORTON, GREENE, DALTON, REES ont suggéré que la cause du trouble résiderait dans un déficit en progestérone vérifié par JAYLE et collaborateurs dans 60 à 73 % sur 225 cas suivant les méthodes d'appréciation. Il existe un antagonisme entre progestérone et phénol stéroïde, celui-ci se traduisant par une augmentation du seuil rénal des oestrogènes. L'hyperoestrogénie relative par augmentation du rapport oestrogène sur progestérone serait la cause du trouble. Cette hypothèse (carence lutéale) serait vérifiée par la disparition des migraines au cours de la grossesse alors que le taux de progestérone augmente considérablement.

Par ailleurs PLUVINAGE signale chez quelques malades par l'étude des frottis vaginaux et des dosages hormonaux que l'aggravation des céphalées par les contraceptifs oraux coïncide avec un taux d'oestrogène élevé et un taux de progestérone faible alors que l'amélioration survient régulièrement si le taux d'oestrogènes est inférieur à la normale et celui de la progestérone normal ou bas. Il faut donc considérer non seulement le taux absolu des hormones mais le rapport oestro sur progestatif.

Certains auteurs enfin ont suggéré une modification du métabolisme du sodium responsable de la rétention.

b) - D'autres ont attribué la rétention d'eau à une hyperactivité du lobe postérieur de l'hypophyse avec hyperproduction d'hormone antidiurétique. Mais cette hypothèse demeure à l'heure actuelle gratuite.

Mais de nombreuses critiques peuvent être opposées à la théorie de la rétention d'eau :

- SCHOTTSTAEDQ et WOLFF ont observé une diurèse aqueuse, sodée et potassique qui précéda la migraine chez une malade.

- les diurétiques ne modifient ni le temps d'apparition ni l'intensité ni la durée de la migraine.

Le rôle de la rétention hydrique est donc très douteux. Rétention et migraine ne seraient qu'une association symptomatique. Il ne s'agirait que d'un aspect des réactions de l'organisme durant et après les périodes de stress (BRICAIRE - LONGCHAMP).

II - LES EFFETS METABOLIQUES GENERAUX ne semblent pas devoir être considérés car ils sont peu importants. Des modifications discrètes des fonctions hépatiques (DEFONOT, SCUT) provoquées par les oestrogènes, diminution de l'élimination BSP, augmentation des transaminases sont sans rapport direct avec les migraines (CLINCH, TINDALL 1969) de même la baisse de la cholinestérase sérique, de l'albuminurie sérique et du rapport albumine globuline (ROBERTSON 1967).

Les modifications des fonctions thyroïdiennes appréciées par la discrète augmentation du P.B.I. ne s'observent que pour des doses d'éthynyl-oestradiol supérieures à 50 mg et n'influencent guère les migraines (WALSER, MARGULIS et LADOL 1964, HOLLANDER et coll. 1963, LARSON, COHN 1965 PINCUS 1964, FLORSCHHEIM et FAIRCLOTH 1964).

III - ROLE DE L'HYPOPHYSE

STEINER a suggéré un déficit hormonal primitif de l'antéhypophyse. Il se réfère pour cela à la disparition des migraines pendant la grossesse, due selon lui à une production de gonadotrophine placentaire. Il ne s'agit là que d'une déduction.

IV - EFFETS VASCULAIRES

Il est admis généralement que les migraines typiques ou communes sont provoquées par des troubles fonctionnels des artères méningées et extra-crâniennes.

a) Selon REYNOLDS et FORSTER (1940), les hormones sexuelles augmentent le débit circulatoire par activation de l'acétylcholine ou inhibition de la cholinestérase. Cette action est bien plus marquée avec les oestrogènes (étude de la circulation cérébrale à travers une fenêtre crânienne par BARUK et DAVID). Mais, comme nous l'avons vu, il existe souvent un déficit oestrogénique lors des migraines du syndrome menstruel, il faudrait admettre avec TARDA et WOLFF un déficit hormonal non plus quantitatif mais qualitatif, précurseur de substance possédant une double action : diminution du seuil de la douleur des tissus qui, en combinaison avec la vasodilatation, déclencherait la crise de migraine.

b) ZONDEK, BROMBERG, HERSBERG ont soutenu la théorie de l'allergie hormonale bien plus fréquente avec les oestrogènes. Il s'agirait d'une manifestation allergique classique vis à vis d'une hormone jouant le rôle d'antigène. A l'appui de cette théorie, cliniquement l'association aux migraines, d'herpès, d'urticaire, d'asthme débutant à la puberté, théoriquement le stéroïde hormonal se liant à une protéine pour former l'antigène. Dans l'allergie hormonale, les phénomènes se manifestent au moment où le taux est au maximum et se déclenchent spontanément.

Les troubles de même ordre sont provoqués par l'apport exagéré d'hormone. Le caractère allergique est affirmé par la positivité des intradermo-tests, de la réaction de Prausnitz Kutzner et les résultats de la désensibilisation spécifique.

HERSBERG a retrouvé sur 78 cas d'allergie à la folliculine, 18 cas de migraines, avec images folliculolutéiniques normales aux frottis vaginaux dans 42 cas, abaissées dans 14 cas, augmentées dans 11 cas.

Par ailleurs, il semble qu'une surcharge oestrogénique permette à une allergie de s'extérioriser. PERRAULT, KIRSCH, NETTER ont montré que le pouvoir antihistaminique du sérum est diminué pendant la prémenstruation.

Mais pourquoi l'allergie disparaît-elle au quatrième mois de la grossesse, alors que le taux d'hormone est au plus haut ? Il s'agirait d'une désensibilisation spontanée du fait de cette augmentation.

c) La notion d'hypersensibilité hormonale est due à HERSBERG. Il ne s'agit pas là d'une réaction antigène-anticorps. La réponse serait une exagération physiologique de l'hormone sur son récepteur et ne pourrait être donnée que par un récepteur hormonal, alors que cette hormone n'est pas en excès dans l'organisme.

d) Les travaux de GRANT (1964, 1965, 1967 et 1968) suggèrent que les modifications des vaisseaux de l'endomètre pendant le traitement par les contraceptifs oraux pourraient s'accompagner de modifications similaires des vaisseaux méningés et rétiens. Les progestogènes favorisent le développement des artères endométriales. Mais il n'a pu être démontré s'il existait parallèlement des anomalies du développement arterio-capillaire. Par ailleurs, GRANT, dans 26 cas, n'a observé aucune modification vasculaire sur des photographies rétiennes faites le jour même des biopsies de l'endomètre, et MORLEY (1968) n'a pas confirmé sur plus de mille biopsies de l'endomètre l'hyperplasie artérielle.

e) Oestroprogestatifs et accidents vasculaires cérébraux.

Un certain nombre d'accidents vasculaires cérébraux ont été décrits chez des femmes jeunes prenant des oestroprogestatifs. Pour certains auteurs, les oestroprogestatifs seraient responsables (W.H.W. IMMAN et VESSEY 1968), (ER. BICKERSTAFF et HOLMES 1967), (L. ILLIS KOCEN, Mc DONALD et MONDKAR 1965), (HOOGEWERF 1967), (ML. SALMON, JZ. WINKELMAN et AL. GAY 1968). Ces auteurs ont décrit sur mille cas de femmes prenant des contraceptifs oraux 70 ictus dont 52 dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne et 18 dans le domaine vertébrobasilaire. Cette dernière localisation est exceptionnelle chez les femmes jeunes. Deux notions se dégagent de ces publications : la relative fréquence d'antécédents vasculaires (HTA) dans les ascendants de ces femmes, l'existence fréquente chez ces femmes de migraine, d'endométriose et surtout d'hyperlipémie. Pour d'autres auteurs, les rapports

entre contraceptifs et accidents vasculaires ne sont que des coïncidences fortuites (JENNET et GROSS 1967). En fait, la plupart des publications isolées consacrées à ce sujet n'ont pas conclu quant à la responsabilité des oestroprogestatifs (NEVIN - WINTER - ILLIS).

f) Oestroprogestatifs et accidents oculaires

Quelques cas d'accidents oculaires (névrites optiques rétrobulbaires) ont été décrits chez des femmes sous oestroprogestatifs (WALSCH et Coll. 1965) (COGAN 1965). Cependant ces auteurs ne concluent pas quant au rôle des oestroprogestatifs et mentionnent la relative fréquence des névrites optiques spontanées chez la jeune femme. J.M. FAUST et E.T. TYLER 1966 ont comparé 212 femmes utilisant divers types de contraceptifs à 50 femmes témoins. Ils ont trouvé des altérations oculaires plus fréquentes dans le groupe témoin (4 % contre 1,5 %). E.B. CONNEL (1968) n'a pas trouvé non plus d'anomalies oculaires sur 1170 femmes dont certaines utilisaient des contraceptifs depuis trois ans. Ces accidents semblent donc rarissimes et peuvent être le fait de coïncidences.

Les cas de ZILKA 1965, BAINES 1965, STEWART-WALACE 1964, Mc LAUGHLIN NEUBUERGER 1968 évoquent une origine allergique possible de certaines thromboses cérébrales, sans athéromes et où la paroi des artères présentait des lésions ressemblant au gonflement fibrinoïdes d'origine allergique. Il faut en rapporter les cas d'oedème cérébral bénin avec oedème papillaire de ARBENZ et WORMSER (1965) dont les deux malades comme celles de WALKER et ADAMKIEWICZ (1964) étaient des allergiques. L'exploration des fonctions vasomotrices, au cours de la migraine et sous l'influence des oestrogènes et progestogènes (HOCKABAY, Mc MILLAN et WHITTY (1967) n'a pas montré de changements significatifs.

V - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Le rôle excitant des oestrogènes sur le cortex cérébral est actuellement admis. Aussi MEARS et l'OMS (1966) recommandent la prudence chez les épileptiques, NETTER en fait une contre indication. ESPER, WALKER et LAWSON (1969), dans une étude contrôlée sur vingt épileptiques ont montré qu'un contraceptif oral à faibles doses en oestrogène et progestogène ne différait pas,

sensiblement, d'un placebo. WEST et WEST (1966) ont cependant trouvé chez trente quatre femmes migraineuses des anomalies électro-encéphalographiques significatives par rapport aux témoins. L'arrêt du traitement n'ayant pas modifié l'électroencéphalogramme, on peut affirmer que les anomalies ne sont pas dues au traitement. Par ailleurs, SMYTHE et WINTER (1964) ont observé chez 43 % de migraineuses même sans traitement contraceptif des électroencéphalogrammes anormaux. MATSUMOTO et collaborateurs, KAWAKAMI et SAWYER ont enregistré des fuseaux lents, au cours du sommeil, chez des femmes utilisant les contraceptifs, comme chez celles atteintes d'aménorrhée ou présentant des cycles anovulatoires.

VI - EFFETS PSYCHIQUES

Ils méritent une plus ample considération. Les uns semblent directement liés à la thérapeutique hormonale, les autres sont une réaction de la personnalité au traitement.

1) Il est bien connu que des troubles psychiques reviennent périodiquement dans la période prémenstruelle, et s'améliorent ou s'exagèrent pendant la grossesse et le post-partum. D'où les essais déjà anciens de traitement par les hormones sexuelles. Mais les doses utilisées, très faibles en regard de celles considérées comme actives, font penser que la guérison n'a eu aucun rapport avec le traitement, d'autant qu'il fut associé à des chocs insuliniques ou à l'électrochoc (BUMBERG, BILLIG - 1942), (BILLYET et BRADLEY - 1946), (BOWER et ALTSCHULE - 1956). De rares cas de psychose d'involution assez légère auraient été améliorés par les oestrogènes (DAVIDOFF, REIFESVSTEIN et GOODSTONE - 1943). Ces travaux initiaux n'ont jamais comporté de séries témoins ou d'études statistiques.

Avec la diffusion de la contraception orale, des opinions contradictoires furent exprimées :

- ZELL et CRISP, étudiant deux cent cinquante femmes sous Enovid, dont trente trois avaient subi auparavant une psychothérapie de un à trois ans, notent une amélioration du comportement sexuel et aucune aggravation de conflit émotionnel et du comportement.

- NILSON et ALMGREN (1968), comparant deux groupes identiques au point de vue psychiatrique, estiment que la prise de contraceptifs oraux favorise l'apparition de troubles psychiatriques.

- DALY, KANE et EWING (1967) ont rapporté deux observations de psychose au cours de traitements séquentiels. L'un en rapport avec l'oestrogène, l'autre avec l'association oestrogène -progestogène .

- SWANSON et Coll., sur 26 cas psychiatriques sous Enovid (dont 21 voyaient leur symptôme majoré en phase prémenstruelle auparavant) constatent 21 améliorations qu'ils attribuent à Enovid.

- KELLER - KANE, DALLY, WALLACH (1966) ont publié un cas d'épisode schizophrénique aigu survenu après arrêt de l'Enovid, mais il s'agissait d'une femme ayant déjà eu des antécédents psychiatriques trois ans auparavant. Ces mêmes auteurs publièrent plus tard un cas d'amélioration des troubles psychiques à l'association de Mestranol et de Noréthynodrel. .

- ARESIN, à la cinquième Conférence du rayon Europe Proche-Orient de l'International Planned Parenthood Federation, note sur deux cent cinquante femmes étudiées, une amélioration physique et psychique dans 79,2 % des cas.

- GRANT et MEARS (1967) estiment que la dépression et la perte de la libido sont plus fréquentes avec les composés fortement progestoniques (près de 30 %) qu'avec les méthodes séquentielles fortement oestrogéniques (6 %).

- Au total, l'action psychotrope des contraceptifs oraux est très variable. Selon NILSSON, JACOBSON et INGEMANSON - 1967, les troubles psychiques, au moins aussi fréquents que les troubles somatiques, sont importants dans 17 % des cas. Chez les psychopathes, dans 9 % des cas, le traitement a amélioré des troubles préexistants. L'adaptation sexuelle est devenue satisfaisante dans environ 50 % du total de leurs cas, en rapport avec un sentiment de sécurité accrue.

2) Les aspects psychologiques de la régulation des naissances rendent compte très souvent de la fréquence des incidents secondaires, hâtivement attribués à l'action pharmacologique. MILLS (1964) avait déjà signalé que des perturbations émotionnelles pouvaient favoriser les réactions indésirables.

L'anxiété des femmes conditionnée par la crainte d'une action masculinisante, d'une réduction de fertilité ultérieure, de troubles lointains de la ménopause et, plus encore, de modifications du comportement sexuel, est un facteur important dans la genèse des effets secondaires (ZELL et CRISP - 1964). Il faut souligner ici le rôle néfaste que peut jouer une certaine presse qui, insistant sur les inconvénients potentiels de la contraception orale, peut favoriser le développement d'une angoisse latente et par la même être source d'incidents secondaires.

En règle générale, les femmes bien équilibrées sont moins sujettes à ces incidents que celles qui sont mal adaptées.

Trois facteurs nous semblent devoir être pris en considération avant la décision d'une contraception orale.

1) Les conditions sociales

Les conditions matérielles jouent un rôle très important. L'éducation de nombreux enfants par des familles aux revenus modestes est souvent un fardeau trop lourd et parfois un facteur de désagrégation du couple.

Le milieu familial n'a pas moins d'importance. Les femmes dont les mères ont eu des accouchements pénibles répétés et indésirés dans des conditions matérielles difficiles peuvent avoir une hantise de la maternité, alors que celles appartenant à une famille nombreuse sans grands problèmes, considèrent l'absence d'enfants presque comme une tare.

Le type d'éducation enfin doit être précisé : une fille unique ou quelque peu négligée hésitera inconsciemment à donner le jour à un enfant, de peur qu'il subisse les souffrances morales qu'elle a éprouvées.

2) Les liens du couple

On doit tenir compte de l'expérience sexuelle passée des partenaires, de la fréquence et de la nature des relations à l'intérieur du couple. Certains hommes admettent très mal la contraception parce qu'ils pensent qu'elle favorise les relations extra-conjugales ou qu'ils éprouvent un sentiment de frustration à

l'idée que, dans le domaine des naissances, la femme est devenue leur égal. Une étude psychologique commencée en 1967 par PASINI, MARIETHOD-GRIGGENHEIM s'attache au vécu symbolique du rôle de l'enfant et à la castration momentanée que représente la contraception hormonale. En cas de conflit entre mari et femme, la naissance d'un enfant sera considérée comme un resserrement du couple ou comme un obstacle à une séparation pressentie. Lorsque la contraception hormonale a été suggérée par le mari, les femmes ont eu des réactions assez hostiles, car elles estimaient qu'il s'agissait d'un transfert de responsabilité des naissances, apanage presque exclusif du mâle dans notre société. Une conséquence imprévisible a été l'amélioration de l'état névrotique du mari par le traitement contraceptif de sa femme.

3) Les facteurs individuels

Il est important de savoir si la femme interprète la contraception comme une possibilité de libération et de réalisation sexuelle. La vocation maternelle par ailleurs est variable, fonction notamment du niveau culturel. Une femme qui a une profession et qui veut y réussir écarte souvent cette vocation.

oOo

CONCLUSIONS

Parmi les diverses complications de la contraception figurent avec une fréquence variable migraines et céphalées qui semblent n'avoir pas été toujours bien analysées sur le plan sémeiologique.

Dans certains cas, il s'agit de la reprise ou de l'accentuation de céphalées préexistantes. Dans d'autres cas, les migraines apparaissent sans antécédent.

Parmi les différents facteurs à l'origine de ces incidents, deux nous paraissent devoir retenir particulièrement l'attention :

1) Les facteurs hormonaux.

Le rôle de la teneur en oestrogène et en progesterone, du rapport oestrogène sur progesterone semble indiscutable. Les produits fortement dosés sont en règle moins bien supportés. Lorsque seule l'action hormonale est en cause, le changement de produit ou de posologie réduit la fréquence des effets secondaires et s'avère même un excellent traitement préventif des migraines et des céphalées.

2) Les facteurs psychologiques.

Ils se révèlent encore bien plus importants, bien que trop souvent méconnus. Ils dépendent de l'éducation, du milieu social, des convictions religieuses et morales, des relations sexuelles et psychologiques du couple. Une information fragmentaire, ou parfois erronée, suscite la crainte d'enfant malformé, de modification du comportement sexuel ou de réduction de fertilité ultérieure .

La prise en considération de ces divers éléments par le médecin est indispensable et conduit parfois à une psychothérapie éventuellement complétée par un traitement chimiothérapique.

Au total, il s'agit d'aborder le problème de la contraception et de ses incidents que sont migraines et céphalées, dans une optique résolument psychosomatique, tenant compte aussi bien des facteurs hormonaux que psychologiques.

oOo

TABLEAU N° I

FRENCH NAME	ENGLISH OR AMERICAN NAME	OESTROGEN		PROGESTOGEN	OVERALL CLINICAL EFFECTS
		Ethynyl- estradiol	Mestranol		
ENIDREL	CONOVID CONOVID E.		0,075 0,100	Norethynodrel 15 Norethynodrel 2,5	Weak progestogen + Strong oestrog
NORACYCLINE) LYNDIOL 2,5) OVARIOSTAT)	LYNDIOL 2,5		0,075	Lynoestrol 2,5	Strong progestogen +
LYNDIOL OVULENE	LYNDIOL OVULEN		0,150 0,100	Lynoestrol 5 Ethynodiol diacetate I	Strong
LUETRULENE	METRULEN		0,100	Ethynodiol diacetate 2	Oestrogen
	ORTHO-NOVUM		0,100	Norethisterone 2	
	NUVACON		0,1PP	Megestrol ace- tate 2	
PLANOVINE	VOLIDAN	0,050		Megestrol ace- tate 4	Weak progestog. Weak oestrogen
MILLI- ANOVLAR		0,050		Norethisterone acetate I	
	NORINYL		0,050	Norethisterone 1	Weak
	NORLESTRIN	0,050		Norethisterone 2,5	oestrogen +
	GYNVOLAR	0,050		Norethisterone acetate 3	
ANOVLAR	ANOVLAR	0,050		Norethisterone 4	Strong
PLANOR		0,050		Norgestrienne 2	progestogen
ACONCEPT		0,100		Chlormadino- ne acetate 3	
STEDI RIL NORLUTENE	NORLUTEN	0,05		Norgestral 0,5 Norethynodro- ne 5	
NACENYL				Chlormadinone acetate 0,5	Potent oestrogen

SEQUENTIELS

	SERIAL 28 C. QUENS 14/7	0,100		Magestrol acetate 1	
	SEQUENS		0,100	Chlormadinone 1,5	Strong
	ORACON	0,100	0,080	Chlormadinone acetate 2	oestrogen
	ORTHO-NOVUMS.O		0,080	Dimethistero- ne 25 Norethyndrone 2	

TABLEAU N° II

DRUC	RIRE-WRAY & A1	SULVELL & FILSSON	WEST	GRANT	NICHOLSON
CONOVID	0, 2%				1.1 - 5.3 %
ORTHO-NOVUM	0. 7%				2.8 - 2.4 %
OVULEN	1. 5%	24%	6.2%	13%	
LYNDIOL	1. 6%	20%	1.7%	32%	8.7 - 3.7 %
ANOVLAR	2. 4%	20%	3.2%	40%	7.4 - 3.3 %
LUTORAL (Sequential)	3. 4%				

Vu, le Président de thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur BRICAIRE

Professeur BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ANDREWS, M. L., ANDREWS, W. C., LE HEW, W. L.

A comparative study of sequentiel and simultaneous estrogen-progestogen cyclic medication.

Am. J. Obst. Gyn. 96 (48 - 56) 1966.

AZERAD, E., COIRAT, L.

La Sem. Hop. 1956, 32, 3025.

AHLMARK, A. and WERB

The Lancet 1944. 2, 406.

ARBENZ and WORMSER, P.

Schweiz Med. Wocheus n° 48 95 (27.XI.1965) p. 1654. 1656.

BRICAIRE, H., LONGCHAMP, J.

Progrès Med. 1967, 95, p. 763-773.

BICKERSTAFF, E. R. and HOLMES, J. McD.

Brit. Med. J. 1967. 1, 726.

BAINES, G. F.

Brit. Med. J. n° 5428 vol. 1 (16.1.1965) p. 189.

BLUMBERG and BILLIG, O.

Psych. Quart 16. 454. 1942.

BILLIG, O. and BRADLEY, J.

Am. J. Psy. 102. 783. 787. May 1946.

BOWER, W. and ALTSCHULE

New. Engl. J. Med. 254 (157. 160) 1956.

CARY, J.

Symposium sur les récentes acquisitions concernant les stéroïdes ovariens et synthétiques et le contrôle de la fonction ovarienne.
Sydney Australie, Oct. 1964.

CHEVALIER, G.

Mode d'action et effets biologiques des stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation.
Presse Médicale 75, II. (533 - 538) 1967.

CLINCH, J. and TINDALL, C. R.

Brit. Med. J. 1969 I p. 602, 605.

CONNEL, E. B.

Hosp. Tribune (Oct. I 1968) p. 1.

CROOKE, A. C.

Practitioner 194. 463. 1965.

DALY, R. J., KANE, F. J. and EWING, J. A.

The Lancet (26. 8. 1967) p. 444 - 445.

EICHNER, E.

Gyn. and Obst. 32 n° 2 (8 - 1968).

ESPIR, M. C., WALKER, M. E. and LAWSON, J. P.

Brit. Med. J. 1969 I p. 294 - 295.

FLORSHEIM, W. H. and FAIRCLOTH, M. A.

Proc. Soc. Exp. Biol. (N4) 1964. 117. 56.

FAUST, J. M. and TYLER, E. T.

Fert. Ster. 17 (Jan-Feb. 1966) p. 1-6.

GRANT ECG.

J. Reprod. Fert. 1964. 8. 275.

GRANT ECG.

Brit. Med. J. 1968. 3. 402 - 405.

GRANT ECG.

The Lancet May 29. 1965. p. 1143-44.

GRANT ECG.

J. Obst. Gynaec. Brit. 1967. 74. 908.

GRANT ECG. and MEARS, E.

The Lancet oct. 28. 1967. p. 945 - 946.

GLODZIEHER and A.I.

Am. J. Obst. Gyn. 90. 3. (404 - 411) 1964.

GELLER, S. and EMERSON, K.

Ann. Int. Med. 1940. 14. 757.

GELLER - JAYLE et Coll.

Revue Française d'études cliniques et biologiques
1956 1 318 - 1956 1 759

HINES, C. and GOLDZIEHER, J.W.

Fertility and sterility vol. 19 n° 6. 1968. p. 841 - 866.

HERSCHBERG, A.D.

La Clinique 1958. 53, 5.

HOLLANDER, C., GARCIA, A., STURGIS, S. and SELENKOW, H.

New Engl. J. Med. 269. 501. 1963.

HOOGEWERF, P.E.

Canad. Med. Ass. J. Oct. 14. 1967 vol. 97. p. 978.

HOCKADAY, J.M., MACMILLAN, A.D. and WHITTY CWM.

The Lancet (May 13. 1967) p. 1023. 1026.

INMAN, W.H. and VESSEY M.D.

Brit. Med. J. (31.8.1968) p. 556.

ILLIS, L., KOCEN, R.S., Mc DONALD, WI. and MODKAR, OP.

Brit. J. Med. 1965. 2. 1164.

ILLIS, L., KOCEN, R.S., Mc DONALD, WI., MONDKAR, VP.

Brit. Med. J2 (1164 -1166) 1965.

JENNET, W.B. and GROSS, J.W.

The Lancet I 1019 (May 13 - 1967).

KAHN NATHAN, J.

La Contraception.
Rev. Fse. Gyn. Obst. LXI 6. (459-469) 1966.

KAWAKAMI, M., SAWYER, L. N.

Endocrinology 80 (857-871) 1967.

Problèmes posés par l'usage des progestatifs de synthèse dans le contrôle de la fécondité.

Confrontation Hôpital Necker. Presse Méd. 73. (3007-3010) 1965.

KANE, F. J., DALY, R. J., WALLACH, M. H. and KEELER, M. H.

Diseases New. Syst. 27. (May 1966) p. 339-342.

LAROCHE, C., WENNA, A.

Les nouveaux progestatifs de synthèse. Appréciation de leur effet sur la fécondité féminine.

R. P. 13 (2247 - 2263) 1963.

LARSOON COHN, U.

The Lancet 1965, I, 317.

LEYTON, N.

The Lancet (9 - 1968) p. 578 (May).

LUNDBERG, P. O.

Acta End. 1962. Supplément LXVIII.

LUNDBERG, P. O.

Opusc. Med. Stocky 1965, 10, 59.

MAUVAIS-JARVIS, P., DECOURT, J.

L'inhibition ovarienne thérapeutique par les progestatifs de synthèse.
Sem. Hôp. Paris 49, (2659-2669) 1964.

MOREL, H.

Les méthodes de la contraception.

MEARS, E. and GRANT ECG.

Brit. Med. J. 1962, II 75.

MORTON, J. H.

Am. J. Obst. 1950, 60, 343.

MORLEY, F.

Brit. Med. J. (31. 8. 1963) p. 556.

MEARS, E.

Hand book on oral contraception 1965, p. 69, London.

MATSUMOTO, S., SATO, I., ITO, T. and MATSUOKA A.

Int. J. Fert. (April June 1966) vol. II n° 2 p. 195-204.

MILLS, W.G.

Proc. R. Soc. Med. 57, 208, 1964.

NEVIN, N.C., ELMES, P.C., WEAVER, J.A.

Brit. Med. JI (1586-1587) 1965.

NICHOLSON, R.

I.P.P.F. 1967 Chile.

NILSSON, A., JACOBSON, L. and INGEMASON, CA.

Acta Obst. and Gyn. Scandinav. 46 - 537, 1967.

NILLSON, A. and ALMGREN, P.E.

Brit. Med. J. (25.5.1968) p. 453. 455.

PLUVINAGE, R.

Migraine, headaches and oral contraception.

International Symposium of the Migraine Trust Londres 24 et 25 avril 1969.

PLUVINAGE, R.

Migraines, céphalées et contraception orale.

Le Concours Médical 1970.

PINCUS, G.

Searle Symposium 1964. Melbourne.

PINCUS, G.

The Control of Fertility Acad. Press. Edit. N-Y 1965.

PASANI et MARIETHOD-GUGGENHEIM

Médecine et Hygiène n° 781. 25. 576. 578. 24.5.1967.

PHILLIPS, B.M.

Brit. Med. J. (Medical Memoranda) 1968. 2. 99.

ROZENBAUM

Thèse Doctorat 1967.

RICE-WRAY, E. , CERVANTES, A., GUTIERREZ, J., ARANDA-ROSEL, A.
and GOLDZIEHER, J.W.

Métabolisme, vol. 14, n° 3 - Part. 2 (March 1965).

REES, L.

Brit. Med. J. 1953 I 1014.

REYNOLDS, SRM and FOSTER, FI.

Amer. J. Physiol. 1940. 131. 422.

SOLVELLS and NILLSON, L.

A clinical Study on a séquential oral contraception ovisec. Gteborg 1968.

SCHOTTSTAEDT, W.W. et WOLFF, HG.

Arch. Neuro Psych. 1955. 73. 158.

SIMMONS, R.J.

Obst. and Gyn. 1956. 8. 99.

SWEETNAM, MT.

Practitioner April 1956, p. 431.

SALMON, ML., WINKELMAN, J.Z. and GAY, AJ.

J.A.M.A. (Sept. 30 1968) vol. 206 n° 1.

STEWART, WALLACE A.M.

Brit. Med. J. n° 5423 vol. 2 (12.12.1964) p. 1528.

SMYTH. V.O.G. and WINTER, A.L.

Electro enceph. Clin. Neurophysio. 1964. 16. 194.

SWANSON, DW., BARRON, A., FLORE, W.A., SMITH, J.A.

The use of norethynodrel in psychotic females.

Am. J. Psychot. 120 (1101) 1964.

Séquelles physiques et psychologiques des contraceptifs oraux.

G.M. de France. 4 2350 1967.

SINGH, I., SINGH, I. and SINGH, D.

The Lancet 1947. I. 745.

SACK, H. and HANDRICK, H.G.

Arch. Neuro. Psych. 1955. 73. 158.

TYLER, ET. MATSNER, EM., GOTLIB, M., LEVIN, M., TUCKER, J.S.,
PARROTT, F.

Oral contraception by the sequential approach.

THORN, GW. and EMERSON, K.

Ann. Int. Med. 1940. 14. 757.

WISEMAN, A.

Brit. Med. J. 1968. p. 619.

WEST, J.

Brit. Med. J. (21.9.1968)

WEST, ED.

Drug Trade News. 41 15. 52. (18.7.1966)

WITTHY, CW.M., HOCKADAY, J.M. and WHITTY, M.M.

The Lancet 1 April 16. 1966.

WALSER, H.C. and MARGULIS, R.R. et LADD, JE.

Int. J. Fertility 1964. 9 . 189.

WALSH, FB., CLARK, DB., THOMPSON, RS. and NICHOLSON, DH.

Arch. Ophth. (Chicago) 74. 628. 1965.

WALKER, A.E. and ADAMKIEWICZ, J.J.

J.A.M.A. 188 779. 1964.

WINTER, I.C.

Metabo. 14 (422-428) 1965.

WEST J. and WEST, E.D.

The Lancet I (1180-2) May 28. 1966.

ZELL, W.G.

Prat. R. Soc. Med. 57. 208. 1964.

ZELL, J.R., CRISP, W.E.

A psychiatric evaluation of the oral contraceptives.

A study of 250 private patients.

Obst. Gyn. 23. 657. 1964.

ZILKHA, K.J.

Amer. Heart J. 70 (8.1965) p. 280-281.

